

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

299

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre BOUDIN

Né le 11 mai 1911, à Port-Saïd (Egypte)

**LES VENINS
EN
THERAPEUTIQUE**

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

P —

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre BOUDIN

Né le 11 mai 1911, à Port-Saïd (Egypte)

LES VENINS
EN THERAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1939

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROUSIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Glovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.
Justin BESANÇON ...	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie
DE GENNES	Pathologie Médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEILOU	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
M. J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS ..	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale
VAUDES GAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
MASTEUR-VALLERY-	
RADOT	
MEZARY	

MM

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale.
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

*Arraché trop tôt à la vie, il m'a laissé un
magnifique exemple de bonté, de pro-
bité, de travail.*

A LA MEMOIRE DE MON FRÈRE
L'ENSEIGNE DE VAISSEAU DE PREMIÈRE CLASSE
FERNAND BOUDIN

Chevalier de la Légion d'Honneur, Croix de Guerre
Mort pour la France le 14 Juillet 1918.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma tendre affection et de ma profonde gratitude pour tous les sacrifices qu'elle s'est imposés pour en arriver à ce couronnement de mes études.

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MES NEVEUX

Gage d'affection.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage de respectueuse reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de notre
thèse.*

A MES MAITRES DE L'INSTITUT DE MÉDECINE
LÉGALE ET DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE
INDUSTRIELLE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

M. LE PROFESSEUR BALTHAZARD
M. LE PROFESSEUR CLAUDE
M. LE PROFESSEUR DUVOIR
M. LE PROFESSEUR PIÉDELIÈVRE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A TOUS MES AMIS

*Aux conseils et à l'affection de quelques-
uns desquels ma profonde reconnais-
sance est acquise.*

A MES CAMARADES DU CLUB DES DORYPHORES

LES DOCTEURS ASTRE, CAYLA, LAJOUANIE
LE BRETON, PAGÈS, SÉGUELA

INTRODUCTION

Le venin est un poison secrété par un animal. Il y a beaucoup d'animaux venimeux, depuis certains insectes minuscules jusqu'aux poissons, aux batraciens et aux serpents.

Les oiseaux n'ont pas de venin.

Chez les mammifères, seul le hérisson a le sang venimeux. L'ornithorhynque, animal qu'on peut considérer comme intermédiaire entre les mammifères, les reptiles et les oiseaux, possède deux glandes fémorales qui sont venimeuses et un éperon qui lui sert d'organe inoculateur.

Le venin constitue pour l'animal qui le secrète, tantôt un moyen d'attaque, tantôt un moyen de défense, disons plus précisément d'immunité. C'est ainsi que les batraciens ne disposent d'aucun appareil anatomique pour lancer ou inoculer leur venin. Celui-ci sert d'abord à leurs échanges intérieurs, ensuite à leur défense passive.

Chez le hérisson, par exemple, le sang venimeux est un moyen de défense. On a expérimenté

le fait suivant : des tentatives d'empoisonnement par l'opium, l'arsenic, le sublimé, l'acide cyanhydrique sont restés sans aucun effet sur le hérisson.

Quel usage a-t-on fait jusqu'ici des animaux venimeux et des venins en thérapeutique ? Quels espoirs peut-on fonder sur une thérapeutique par les venins ?

Voilà ce que nous voudrions examiner dans les pages qui suivent.

Trois venins d'animaux différents : l'abeille, le cobra et le crapaud, sont entrés dans la thérapeutique courante. Nous verrons quelques-uns des résultats qui ont été obtenus.

Pour notre documentation générale, nous avons trouvé de nombreux matériaux et de précieuses références dans le remarquable ouvrage de Mme le Docteur Marie Phisalix, *Animaux venimeux et venins*, dont Laveran a écrit la préface.

C'est Mme Phisalix qui a écrit :

« Les espèces venimeuses se servent de leurs venins, d'abord pour leurs propres usages intérieurs, pour leurs échanges organiques, et en particulier pour la création de l'immunité naturelle des adultes ; elles l'emploient aussi comme médica-

ments et nous révèlent par surcroît la manière de nous en servir aux mêmes fins. »

On peut dire que, grâce aux travaux de Mme Phisalix, un chapitre nouveau s'est ouvert en médecine et en thérapeutique. Cette thèse n'a pas d'autre but que d'y apporter une modeste contribution.

HISTORIQUE

De tout temps, les venins ont été utilisés par l'homme pour rendre ses armes plus meurtrières. De nos jours encore, des peuplades sauvages trempent leurs flèches et leurs lances dans des compositions empoisonnées à base de venins.

Les animaux venimeux ont toujours frappé l'imagination populaire. Que de légendes circulent sur leur compte !

Les auteurs anciens ne sont pas les moins responsables de tant de sottises qui ont été répandues, car on a recopié servilement tous leurs dires.

C'est ainsi qu'Aristote, l'un des plus grands génies de la philosophie et de la science helléniques, a osé dire que les crapauds naissaient dans les nuages...

Pline assure que la salamandre est la plus dangereuse de toutes les bêtes venimeuses.

Cela n'a pas peu contribué à faire croire qu'il

suffisait d'avoir été regardé par une salamandre pour se trouver en danger de mort.

La salamandre passe pour traverser le feu impunément. Il est vrai que les batraciens sont très résistants aux mutilations. Des crapauds à moitié brûlés survivent longtemps à leurs brûlures. De même la salamandre.

C'est pourquoi François I^{er}, le roi ardent et brave, qui au figuré, jouait souvent avec le feu, avait adopté la salamandre pour emblème. Au château de Blois, la salamandre figure dans tous les ornements architecturaux. Elle a sa place également dans les armoiries secrètes de Catherine de Médicis.

La salamandre, le crapaud, la vipère entraient avec beaucoup d'autres ingrédients dans la composition de la thériaque.

Les pauvres gens consommaient leur chair et disaient là trouver une nourriture stimulante. De nos jours encore, sous le nom de grenouilles et d'anguilles, on consomme, on vend même sur les marchés, des batraciens et des couleuvres. La chair de ces animaux est d'ailleurs comestible et sans danger, si l'on prend soin d'enlever la peau, qui recèle les glandes à venin.

« Batraciens et reptiles venimeux, écrit Mme Phisalix, ont subi tous les mauvais traitements des apothicaires qui, non contents de les tenir enfer-

més jusqu'à emploi, en leurs vaisseaux de grès dans leurs arrière-boutiques, les ont tortionnés de mille manières pour en exalter ou en développer le pouvoir guérisseur ; broyés vivants et mis en cataplasmes, desséchés et réduits en poudre, calcinés et réduits en cendres, empalés et exposés au brasier, distillés et recueillis en esprit, en sel fixe ou volatil, mis à macérer tout vivants dans l'huile ou dans des vinaigres et vins aromatiques, fondus au bain-marie pour en retirer la graisse, qui passait pour favoriser l'accouchement, ils ont servi, intus et extra, en vins, en élixirs, en potions, en pilules, en trochisques, en onguents, en emplâtres, en huiles essentielles, isolés ou le plus souvent associés à d'autres substances, constituant des drogues complexes qui, par la multiplicité de leurs composants, devaient guérir tous les maux. »

Au xvii^e siècle, la vipère acquit une grande célébrité médicale. Une polémique init aux prises le naturaliste Redi et l'apothicaire Charas. Redi avait montré l'action de la salive de vipère, même quand on l'a retirée de l'animal. Charas réfuta ses observations dans un livre paru en 1572 et intitulé : *« Nouvelles expériences sur la vipère, où l'on verra une description de toutes ses parties, la source de son venin, ses divers effets, et les remèdes exquis*

que les artistes peuvent tirer du corps de cet animal. »

Au faubourg Saint-Germain, Charas débitait des « remèdes exquis » dans sa boutique d'apothicaire, qui avait pour enseigne : « Aux vipères d'or ».

Nicolas Lemery, dans son *Cours de chimie* de 1696, conseille la poudre de vipère.

« On donne de cette poudre dans la petite vérole, dans les fièvres malignes et dans toutes les autres maladies où il est besoin de résister au venin et de purifier les humeurs par transpiration : la dose est depuis huit grains jusqu'à trente, dans du bouillon, ou dans quelque autre liqueur convenable.

« On fait sécher au soleil le cœur et le foie, on les pulvérise ensemble et l'on appelle cette poudre *Bezoard animal* ; elle a les mêmes vertus que le corps de la vipère ; on en fait la dose un peu moindre.

« Le fiel de la vipère excite les sueurs : la dose est d'une ou deux gouttes dans de l'eau de chardon bénit. »

Van Helmont, dont les doctrines firent autorité au XVIII^e siècle, voyait dans le venin « les esprits irrités de la Vipère, qu'elle pousse au dehors, en mordant, et qui sont si froids qu'ils coagulent le sang et l'empêchent de circuler ».

Avec Fontana (1767), qui fit de nombreuses expériences, on en vint à la vérité scientifique sur le venin de vipère, mais en même temps, la thérapeutique populaire et quelque peu superstitieuse, qui faisait appel aux animaux venimeux, connut la défaveur.

Cependant les homéopathes réhabilitèrent l'utilisation des venins, mais à doses infinitésimales, notamment le venin de vipère et le venin de crapaud, qui se montrèrent efficaces dans le traitement de l'épilepsie.

Les observations des explorateurs et des médecins coloniaux apportèrent de nouveaux faits. C'est ainsi que certaines tribus du nord de l'Afrique, se nourrissent de serpents dans le but d'acquérir l'immunité. Cette croyance n'est pas absolument dénuée de fondement. Il est démontré aujourd'hui que les animaux venimeux sont immunisés par leur propre venin.

En ce qui concerne les tumeurs, si fréquentes dans la plupart des espèces animales, chez les mammifères comme chez les oiseaux et les poissons, seuls certains serpents, le cobra notamment, et certains batraciens, notamment le crapaud commun, sont immunisés contre les tumeurs.

Les sauvages de certaines tribus, dans les pays infestés de serpents, pratiquent des inoculations préventives avec des crochets de serpents. Au Mexique on fait les inoculations au poignet, au bras, au sternum, à la langue, à la cuisse et au pied ; puis on applique un petit cataplasme de crapaud sur la partie piquée.

Aux Indes, les chercheurs de serpents se font mordre volontairement et périodiquement pour être ensuite indemnes.

Tous ces faits établissent que l'on connaît empiriquement le pouvoir immunisant des venins.

Le venin de vipère a été employé contre le choléra ; le venin de crotale contre le tétanos, contre la lèpre et contre l'épilepsie.

Le Dr Desmartis, de Bordeaux, est l'auteur d'un mémoire intitulé : *De l'emploi médical des venins* (1855) ; il relate des guérisons du choléra par des piqûres de scorpions, et de rhumatismes par des piqûres de guêpes.

En 1880, l'Italien Fornara a lancé sous le nom de *Phrynine* un médicament tonicardiaque à base de venin de crapaud.

En Russie, les paysans de la région de Moscou soignent les rhumatismes par des bains de fourmis.

L'acide formique et les formiates sont d'ailleurs entrés dans la pratique courante.

Il en est de même du venin d'abeille, du venin de cobra, et du venin de crapaud, que nous étudierons plus spécialement.

II

VENIN D'ABEILLE

Les Hyménoptères se divisent en deux sous-ordres, les *térébrants* et les *aculéates*. Les abeilles font partie de ce dernier.

Dans ce sous-ordre, les femelles portent un aiguillon creux dans la cavité duquel débouchent les conduits excréteurs des glandes venimeuses. Il est situé à l'extrémité de l'abdomen, entre le rectum et l'utérus, et caché à l'état de repos. Il est projeté en dehors quand l'animal s'en sert.

L'abeille possède un appareil sécréteur composé de deux glandes, la glande acide et la glande alcaline.

L'appareil inoculateur est formé d'un aiguillon qui comprend plusieurs espèces : le gorgeret, les dards et l'aiguillon proprement dit.

Le venin d'abeille est un liquide limpide, incolore, aromatique, soluble dans l'eau ; insoluble dans l'alcool et donnant la réaction acide au tournesol.

La dessiccation ne lui enlève pas ses propriétés

physiologiques. Le venin est antiseptique et empêche le développement des cultures microbiennes.

Il donne les réactions des albuminoïdes.

La composition chimique du venin d'abeille a été étudié par Doenhoff's, Paul Bert, Cloëz et Langer.

Dans les *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* (1899, VI, p. 181), Langer a rédigé les conclusions suivantes :

« La substance active du venin d'abeille est une base organique qui précipite par les alcalis, principalement par l'ammoniaque. Elle possède les réactions générales des alcaloïdes, et résiste à l'action de la chaleur sèche ou humide (à 100°). L'acide formique existe bien dans le venin d'abeille ; on peut le déceler par ses réactions caractéristiques et par distillation simple du venin frais ; mais il n'en constitue pas le principe venimeux. En effet, la solution aqueuse du venin à 1%, qui n'a pas de réaction acide bien nette, produit cependant une inflammation violente sur la conjonctive du lapin et l'effet est le même si on alcalinise la solution au moyen de bicarbonate de soude ; d'autre part, lorsqu'on a éliminé par ébullition l'acide formique du venin frais, celui-ci produit encore l'inflammation de la conjonctive. Un aiguillon desséché qui

a ainsi perdu son acide formique, introduit dans la peau, agit de la même manière qu'un aiguillon frais ; en outre le distillat contenant l'acide formique, bien qu'il détermine une légère hyperémie quand on l'introduit sous la conjonctive, ne donne pas sur cette dernière la réaction caractéristique du venin ; de plus l'acide formique en concentration mille fois plus grande que dans le venin, détermine, quand on l'introduit sous la peau, un peu de douleur et une inflammation locale bien différente de celle du venin pur. »

G. Phisalix a expérimenté l'action physiologique de l'envenimation sur le moineau. Il survient trois phases : 1° l'impotence fonctionnelle du membre inoculé ; 2° des phénomènes convulsifs ; 3° une période de stupeur et des phénomènes respiratoires qui déterminent la mort au bout de deux ou trois heures.

Les effets de piqûres d'abeilles sur l'homme sont graves et parfois mortels. Dans les cas graves, on observe d'abord de la douleur et du prurit plus ou moins généralisés, des œdèmes, des contractures, des troubles oculaires et du délire, enfin des signes d'intoxication (nausées, vomissements, et débâcles intestinales).

Les symptômes locaux sont dominés par l'élément douleur, souvent intense.

Les animaux sont, en général très sensibles aux piqûres d'abeilles, quand celles-ci se produisent au niveau des conjonctives ou des muqueuses.

Quelques-uns sont cependant immunisés, particulièrement le crapaud ordinaire et le lézard gris des murailles. Des grenouilles, immunisées par le venin du crapaud, deviennent insensibles aux piqûres d'abeille, quelle que soit la dose de venin.

L'homme acquiert lentement l'immunité et pas toujours d'une façon définitive. L. Cornil a rapporté à la Société de Pathologie Comparée (13 Mars 1917), le cas d'une jeune femme s'occupant d'apiculture et qui avait été souvent piquée, sans signes graves. Au début d'une période menstruelle, elle fut piquée au dos de la main gauche ; une douleur locale apparut qui se généralisa rapidement, avec éruption étendue à tout le corps. Le visage fut congestionné, les conjonctives injectées, les paupières et les lèvres envahies par l'œdème. Des nausées survinrent sans vomissement ; une forte dyspnée s'accompagna de malaise et une syncope se produisit. Quand la malade reprit connaissance, elle se plaignit d'une céphalée vive ; le pouls resta petit et rapide, les symptômes persistèrent pendant trois heures et disparurent peu à peu.

Mme Phisalix a rapporté l'observation personnelle d'une jeune femme de vingt-quatre ans, pi-

quée à la face palmaire du médus, en saisissant un gâteau d'une ruche. Au bout d'une heure, elle ressentit un malaise, eut une syncope, suivie de convulsions cloniques et toniques des membres, de constriction du pharynx et du thorax, avec gêne respiratoire. Un œdème douloureux s'étendait du membre piqué à tout le thorax. Ces accidents d'allure tétanique durèrent pendant plusieurs heures et le retour à la normale exigea **une semaine**.

Le venin d'abeille contient un poison qui agit sur le sang et détermine la mort par asphyxie. Ce venin n'est pas seulement pour l'abeille un moyen de défense. Il a un pouvoir antitoxique et microbicide. Il concourt à l'hygiène de la ruche et à la conservation du miel.

Le venin d'abeille est utilisé en thérapeutique dans le traitement des rhumatismes chroniques. Voilà longtemps qu'on a remarqué l'absence de douleurs rhumatismales chez les apiculteurs, exposés aux piqûres d'abeilles. C'est ce fait, empiriquement constaté, qui a donné l'idée d'employer le venin d'abeille contre le rhumatisme, contre la sciatique, contre le lumbago.

En somme, il agit à la manière d'un révulsif, dont l'action localisée et profonde s'oppose à l'élément douleur.

Il est permis de penser que les propriétés du

venin d'abeille ne sont pas non plus sans action sur la nature infectieuse du rhumatisme.

Nous avons trouvé une récente statistique d'arthrites rhumatismales traitées par le venin d'abeille, statistique publiée par E. Nicholls dans *New York State Journal of Medicine*, de Septembre 1938.

Vingt-sept malades reçurent des piqûres de venin d'abeilles, en même temps qu'ils recevaient dans leur régime une abondante ration de vitamines.

Certains d'entre eux reçurent, en outre, pour atténuer les douleurs articulaires, l'acide acétyl-salicylique.

Les piqûres furent pratiquées dans les régions où les lésions étaient particulièrement douloureuses, à dose d'une par semaine, en suivant soigneusement la réaction de chaque malade et en augmentant la dose chaque fois que la piqûre précédente avait été bien tolérée.

Deux malades s'arrêtèrent en cours de traitement parce qu'ils le trouvèrent désagréable. Vingt autres malades suivirent cette thérapeutique de trois à dix-huit mois.

Trois d'entre eux furent considérablement améliorés et le mieux persista un an. Chez cinq autres, les améliorations ne furent que légères ; chez cinq autres encore, les lésions demeurèrent station-

naires ; sept témoignèrent d'une aggravation de leur état.

On constata chez plusieurs d'entre eux l'apparition d'un rash maculo-papulaire, et fréquemment, à la suite de la piqure, une céphalée sévère.

Le venin d'abeille a été également expérimenté dans le traitement des névralgies, des radiculites, des algies du zona.

De nombreux auteurs ont cité des cas très divers de succès thérapeutique ; ils ne permettent pas de douter des effets de cette médication, en dépit de certains inconvénients et accidents qui correspondent à ceux observés chez les personnes piquées par des abeilles.

III

VENIN DE COBRA

Depuis la communication retentissante du professeur Gosset à l'Académie de médecine, le traitement du cancer par le venin de cobra a suscité tant d'espoirs qu'il a fait l'objet de nombreuses études et observations.

Du même coup, les venins de serpents ont été réhabilités.

Chez le serpent, le venin est une arme offensive. Sécrété par les glandes parotides, il est propulsé par un appareil anatomique spécial, implanté sur l'os intermaxillaire de la mâchoire supérieure. C'est une véritable mâchoire supplémentaire à bascule, formée de crochets qui peuvent, à l'état de repos, se replier en arrière et se cacher dans un repli de la gencive. Surviennent une proie, ce redoutable appareil se dresse subitement et s'enfonce dans la chair de la victime, lui injectant le liquide venimeux qui, de la glande à venin, est expulsé mécaniquement et

avec force dans un canal creusé à l'intérieur ou à la surface des dents.

Quand le serpent attaque l'homme ou un animal de grande taille comme le bœuf, le chien, le mouton, il lui arrive parfois, avant de mordre, de le frapper d'un coup de tête, puis il projette les dents venimeuses en avant et lance son venin, comme on le ferait avec une seringue.

Le cobra ou naja est l'un des plus célèbres et des plus redoutables parmi les serpents. Aux Indes, en Egypte, en Perse, le naja a été pendant longtemps tout à la fois un objet de curiosité, de vénération et de terreur. On estimait naguère que les morsures de najas faisaient aux Indes plus de vingt mille victimes par an.

C'est sur les najas que s'exercent les talents des charmeurs de serpents, qui les dressent par des inflexions de voix et des airs de musique.

L'observation rapportée par le Docteur Hilson, dans *Indian Medical Gazette*, présente un tableau caractéristique et complet des symptômes observés dans les cas de morsures de cobra.

« Une nuit de Juin, vers minuit et demi, Dabee coolie hindou punkah, fut mordu à l'épaule, pendant son sommeil, par un cobra. A l'examen, on trouvait sur le deltoïde deux grosses gouttes de sérosité rougeâtre qui sourdaient probablement des

orifices pratiqués par les crochets. Une douleur brûlante au lieu de la blessure s'étendait sur une portion environnante, de la surface d'une soucoupe ordinaire, ayant les caractères de celle qui est consécutive à la piqure des scorpions. Un quart d'heure après la morsure, la douleur s'étendit vers la gorge et la poitrine, et le patient déclara qu'il commençait à se sentir empoisonné. Rien dans son aspect ne permettait d'en juger ; il était au contraire tout à fait calme, répondait intelligemment à toutes les questions, en même temps qu'il avait parfaitement conscience du danger de la situation. La pupille n'était pas dilatée et se contractait normalement à la lumière ; le pouls et la respiration restaient normaux. Mais cinq minutes plus tard, il commençait à fléchir sur les jambes. A 1 heure, la paralysie des jambes s'était accrue, la mâchoire inférieure était tombante, et la salive, visqueuse et mousseuse, s'écoulait de la bouche. Il parlait indistinctement comme un homme ivre. A 1 h. 10, il commença à se plaindre, tournant fréquemment la tête d'un côté à l'autre. A ce moment, le pouls était légèrement accéléré, mais battait régulièrement, la respiration était aussi un peu accélérée. Le patient ne pouvait répondre, mais avait toute sa connaissance. Les bras ne semblaient pas être paralysés. A 1 h. 15, vingt-cinq gouttes d'ammoniaque furent rapidement in-

jectées sous la peau de l'avant-bras ; mais comme elles ne produisaient aucun effet, on fit une injection de vingt-cinq autres gouttes dans la veine basilique ; cette injection ne produisit pas plus d'effet que la première. La situation devenait critique ; le blessé continuait à gémir, tournant la tête de côté et d'autre, essayant d'expectorer le liquide visqueux qui lui obstruait la gorge. La respiration était pénible, mais non stertoreuse. Vingt-cinq gouttes d'ammoniaque furent à ce moment injectées dans la veine jugulaire externe, sans plus de résultat. La respiration se ralentit graduellement et cessa définitivement à 1 h. 44. Tandis que le cœur continua à battre pendant une minute encore. Il ne se produisit pas de convulsions au moment de la mort, qui survint une heure et cinq minutes après le moment de la morsure. »

Le venin de cobra est riche en neurotoxines. Celui de vipère l'est davantage en hémolysines.

L'observation du Docteur Hilson a montré les effets des morsures de cobra : dépression, défaillance, somnolence et semi-paralyse, mort par arrêt de la respiration.

L'action dépressive et hypotensive a été mise en évidence d'une façon expérimentale, par Laignel-Lavastine et ses collaborateurs.

L'action sur le système nerveux se traduit par une paralysie des centres nerveux et des nerfs périphériques. La paralysie survient avant l'arrêt de la respiration.

Sur la moelle épinière, les cordons blancs sont peu affectés, mais il y a paralysie de la substance grise et arrêt de la transmission des excitations douloureuses exercées à la périphérie.

Les nerfs moteurs conservent leur excitabilité, mais les plaques terminales se paralysent peu à peu. Les nerfs sensitifs sont peu ou pas atteints.

L'action sur le mécanisme respiratoire se traduit d'abord par une légère accélération du rythme, puis bientôt par une diminution de l'amplitude et un ralentissement, enfin par l'arrêt dû à la paralysie du centre respiratoire. Ainsi s'explique le mécanisme qui détermine la mort chez l'homme.

Calmette rechercha un sérum contre le venin de cobra. Il constata que ce sérum immunisait contre les morsures de vipères de France et de crotales d'Amérique.

Là-dessus, le Docteur Monoellessor, de New-York, apprit qu'un lépreux de Cuba, à la suite d'une piqûre venimeuse, avait vu s'atténuer ses douleurs et ses troubles névritiques. Il communiqua le fait à Calmette, qui se préoccupait de traiter par les venins, les algies du cancer, après avoir lu dans un

journal médical américain une observation du Docteur Dye, de la Nouvelle-Orléans. Un cancéreux, mordu par un serpent, rapportait le Docteur Dye, avait constaté, au bout de plusieurs jours, la fonte, puis la disparition de sa tumeur.

Calmette conseilla au Docteur Monoellessor d'expérimenter ce mode de traitement avec du venin de cobra, riche en neuro-toxines. Lui-même prépara une solution, en injectant des doses progressives à des souris atteintes d'adéno-carcinomes. Il constata un ramollissement de la tumeur.

Utilisant la préparation de Calmette, les Docteurs Monoellessor et Taguet traitèrent des cancéreux dans le service du professeur Gosset.

Le Docteur Taguet présenta une statistique de 115 cas traités d'Octobre 1930 à Avril 1933. Il s'agissait de cancers de la langue, du cerveau, de la face, du maxillaire inférieur, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, du pancréas, du rectum, de l'utérus, de la prostate, de la vulve, du poumon, du médiastin, du sein, des os, bref de tous les organes, sans aucune sélection. Parmi les malades, les uns avaient subi une opération et présentaient des récidives ; d'autres étaient inopérables ; d'autres avaient été traités par le radium ou par les rayons X.

Il n'y eut pas de guérisons, à proprement parler, mais seulement dans quelques cas, une régression et même une fonte de la tumeur. Seulement l'état cachectique des malades était tel que tous sont décédés.

Le principal résultat enregistré, déjà considérable, fut la disparition des algies, ou du moins leur atténuation.

Les mêmes constatations furent faites par Laignel-Lavastine et Korenios dans des cas de cancer du sein et de tumeur vertébrale, ou des algies cancéreuses furent améliorées.

Dieulafé, de Toulouse, a relaté plusieurs cas d'algies soulagées par des injections de venin de cobra. Il rapporte l'action de celui-ci à deux ordres d'éléments : les neurotoxines et les cytolisines.

A la suite de la communication du professeur Gosset à l'Académie de Médecine, Calmette disait : « L'action si curieuse contre les algies ne peut donner lieu qu'à des hypothèses, mais il en est une qui est basée sur notre connaissance de l'affinité très particulière que ce venin pour certains phosphatides qui entrent dans la constitution de la cellule nerveuse, en particulier pour la lécithine. »

Malgré tout, il ne semble pas que le venin de cobra ait réalisé toutes les espérances qu'il avait fait

naître. On a publié de nombreuses observations. L'action antialgique est un fait bien établi, mais il ne paraît pas y avoir d'action élective sur la tumeur proprement dite. Les régressions n'étaient qu'apparentes. On ne peut malheureusement pas citer de cas indiscutables de guérisons définitives ayant subi l'épreuve du temps.

IV

VENIN DE CRAPAUD

A côté de l'abeille et du cobra, le crapaud fait humble figure. Pour les uns, c'est « le monstre aux doux yeux », sur lequel s'est apitoyé Victor Hugo. Pour d'autres, c'est une bête immonde et un objet de répulsion.

On est injuste envers le crapaud. Les légendes et les histoires de sorcellerie lui ont fait tort. On méconnaît le crapaud. En réalité, c'est l'animal le plus inoffensif qui soit. Il rend de grands services à l'agriculture, et aussi à la médecine.

Le crapaud est un animal venimeux, mais son venin ne lui sert pas à attaquer. Il est sécrété par de nombreuses glandes situées sur toute la surface de la région dorsale et de la région ventrale, principalement par deux grosses glandes, dites parotoïdes, qui sont de chaque côté du cou.

Le venin du crapaud a été étudié par de nombreux auteurs au xix^e siècle, notamment par Vulpian et Claude Bernard. En 1893, Phisalix et Ber-

trand isolèrent deux substances principales, l'une, la bufotaline qui agit sur le cœur, et l'autre, la bufoténine, qui agit sur le système nerveux.

De nouvelles et récentes recherches ont permis de découvrir que le venin de crapaud était une substance complexe et riche, beaucoup plus intéressante, au point de vue biologique et pharmacodynamique, que la plupart des autres venins. Il contient, en effet, des substances analogues à la digitaline et à l'ouabaïne qui agissent sur le cœur, mais aussi de l'adrénaline, qui est non seulement l'hormone agissant électivement sur le sympathique et sur les glandes à sécrétion interne, mais dont on connaît aussi le pouvoir vaso-constricteur, hypertenseur et hémostatique.

Nous avons vu que son venin servait à l'abeille à se défendre et à entretenir l'hygiène de la ruche contre d'autres insectes, parasites et microbes. Le cobra utilise son venin, comme tous les serpents, pour la défense de l'espèce et surtout pour l'attaque: c'est une bête de proie.

Rien de semblable chez le crapaud : il n'a ni dents, ni appareil inoculateur. Il ne peut pas lancer son venin, comme l'assure une légende complètement erronée. Il n'a ni la méchanceté du cobra, ni le caractère jaloux de l'abeille. Il est doux et familier, et se laisse apprivoiser. Mais il est craintif et

solitaire. La lumière le blesse et il se cache, durant le jour, dans un trou, sous une pierre, sous un plancher.

Le venin est pour le crapaud un moyen de défense passive et surtout d'immunité.

Si un chien veut mordre et saisir un crapaud, il lâche bientôt prise, car le venin jaillit des glandes broyées par la morsure, et son acidité est brûlante et intolérable.

De même, un oiseau qui avale un crapaud, le déglutit rapidement, car le venin, en se mêlant au liquide des glandes de l'estomac, provoque un puissant réflexe nauséeux.

Voilà pour la défense passive.

Le mécanisme de l'immunité est plus complexe. Le venin passe dans le sang du crapaud à doses infinitésimales et l'immunise contre les infections, les maladies et les proies toxiques.

En effet, le crapaud est un glouton. Quand il se met en chasse la nuit, il dévore des centaines d'insectes, qui sont eux-mêmes venimeux.

Or, voici deux faits intéressants : d'abord, le crapaud est immunisé contre le venin des insectes, chenilles, vers, myriapodes, dont il fait une consommation prodigieuse ; ensuite, il a beau absorber

une nourriture dont la quantité dépasse de beaucoup ses besoins, il n'a pas de tissu adipeux. L'absorption et la destruction des matériaux alimentaires en excès sont assurées par les échanges intérieurs à la régulation desquels préside le venin.

Immunité et régulation nutritive permettent au crapaud de vivre beaucoup plus vieux que les autres animaux de sa taille et de son poids. Il n'est pas rare qu'un crapaud dépasse l'âge de 50, 60 ans, même qu'il devienne centenaire. Edmond Rostand, dans « Chanteclair », a évoqué cette longévité dans le refrain des « Nocturnes » :

*C'est nous qui sommes les crapauds
Qui crevons dans nos vieilles peaux...*

Ces particularités ne pouvaient échapper aux observateurs, même empiriques. C'est une des raisons pour lesquelles le crapaud a été considéré, de tout temps, comme un animal fabuleux. Mais aussi, depuis la plus haute antiquité, on a eu l'idée de l'utiliser au point de vue médical.

On l'a employé notamment contre l'hydropisie et contre le cancer. L'histoire est bien connue de cette grande dame romaine qui voulut empoisonner son mari à l'aide de venin de crapaud et qui réussit simplement à le guérir d'une hydropisie.

Le traitement du cancer par le crapaud est signalé dans les vieux livres de recettes médicales.

Il y a plusieurs recettes. La plus simple consiste à prendre un crapaud vivant et à l'appliquer, en le serrant le plus possible, sur l'ulcération cancéreuse. On s'imaginait que le crapaud « mangeait » le cancer.

Une autre recette consistait à mettre un ou plusieurs crapauds vivants dans un pot rempli d'huile d'olives et à faire bouillir le tout. Cela formait un onguent que l'on appliquait sur le cancer.

On remarquera que, dans tous les cas, il fallait que le crapaud fût vivant. Si on avait observé empiriquement une action curative, celle-ci peut s'appliquer par la présence du venin dans le remède.

Signalons une troisième recette on faisait carboniser un crapaud, on réduisait le charbon en poudre et on saupoudrait la plaie cancéreuse ou toute autre. Les albumines du venin, réduites en cendres, et incorporées au charbon animal, obtenu par la carbonisation du crapaud, conservaient-elles encore un pouvoir thérapeutique ? Nous posons la question, sans avoir la prétention de la résoudre.

La thérapeutique par le venin de crapaud est sortie de l'empirisme pour entrer dans le domaine scientifique. Elle a été particulièrement étudiée par

le Docteur Robert Cornilleau dans une récente brochure intitulée *La Bufothérapie* (du nom du crapaud ordinaire, le *Bufo-bufo*) et dans un certain nombre d'articles de revues médicales.

Le Docteur Cornilleau assigne cinq propriétés principales au venin de crapaud : 1° toni-cardiaque, par action sur le myocarde (une étude du Dr Lutembacher dans la *Presse Médicale* a signalé également l'action du venin de crapaud sur le cœur) ; 2° hypersécrétante, par action sur le système nerveux et stimulation de toutes les glandes endocrines ou exocrines ; 3° vaso-constrictive, en raison de la présence de l'adrénaline ; 4° hémostatique, conséquence de la précédente, et toujours à cause de l'adrénaline ; 5° enfin analgésique, par la présence d'une substance anesthésique dans le venin, mais cette action ne serait pas toujours constante.

« J'ai expérimenté le venin de crapaud dans le traitement de nombreux cas très divers, écrit le Docteur Cornilleau. Toutes les fois qu'il s'est agi de relever l'état général, la médication a donné des résultats excellents.

« On peut considérer le venin de crapaud comme le remède le plus puissant de toutes les déficiences organiques : anémies, asthénies, insuffisances glandulaires, simples dépressions.

« Ainsi que l'ont observé les physiologistes dans les expériences de laboratoire, le venin renforce la tonicité du myocarde, accélère ou allonge les contractions cardiaques, relève la pression artérielle, amplifie et régularise le rythme de la respiration, augmente le taux des globules rouges, et d'une manière générale, agit sur tout l'organisme. Il apporte au malade un surcroît d'élan vital et lui procure une sensation de mieux-être, d'entrain psychique et d'euphorie. »

Quant au traitement du cancer, c'est une autre question à laquelle le Docteur Cornilleau a consacré un chapitre de sa brochure. Il rapporte plusieurs observations de cas traités et améliorés, mais il se montre réservé et prudent dans ses conclusions.

Voici ce qu'il écrit :

« Si l'on rapproche de tels résultats d'autres, non moins intéressants, qui ont été obtenus dans des cas nombreux et parfois très graves, quelles conclusions peut-on en tirer ?

« D'une manière générale, restons sur l'expectative. Le doute scientifique s'impose à tout chercheur, mais le doute n'est pas la négation qui, elle, décourage et ferme la porte à toute recherche. Puisque nous connaissons les propriétés toni-cardiaques,

vaso-constrictives et hypersécrétantes du venin du crapaud, il est logique qu'elles fassent sentir leurs effets dans le cas du cancer comme dans les autres maladies dont il a été question au chapitre précédent.

« Il est fort possible que l'action endocrinienne, dont le Dr Naamé a observé l'importance dans le cancer, soit primordial en l'occurrence. Rétablit-elle l'intégrité du système d'auto-défense chez les malades attaqués par le cancer ?... La stimulation des glandes à sécrétion interne, qui est incontestable sous l'effet du venin de crapaud, suffit-elle à déclencher les réactions qui modifient le terrain cancéreux et rendent le malade apte à guérir ?... La perturbation cellulaire qui aboutit à l'anarchie cancéreuse est-elle maîtrisée et ramenée à l'ordre vital par l'action du sympathique ?... Autant de questions que nous posons sans avoir la prétention de les résoudre.

« Cliniquement, l'expérimentation démontre que, toutes les fois qu'on a affaire à une tumeur localisée, sans métastases, sans généralisation, la bufothérapie est assez puissante pour fournir au malade les éléments de réaction individuelle qui maîtriseront et même feront reculer le cancer. En particulier, dans les cas de cancer de l'utérus, la preuve

est faite, et elle s'étend sur plusieurs années de survie. Bien entendu, il y aura lieu, toutes les fois que ce sera possible, d'en rechercher la confirmation par les moyens de laboratoire.

« Quand il y a colonisations à distance et commencement de généralisation, la bufothérapie apporte au médecin un moyen de lutter et au malade une certitude de soulagement, même de survie; mais la guérison n'est pas possible si l'organisme est si profondément atteint qu'il ne soit plus en état de réagir.

« Telles sont, en toute bonne foi, les conclusions d'une expérimentation personnelle. Au demeurant, la bufothérapie peut toujours être instituée dans le traitement général du cancer. Elle peut l'être avant le traitement local par la chirurgie, par la curiethérapie ou par la radiothérapie, et, dans ce cas, elle met le malade en état de mieux supporter l'intervention chirurgicale ou l'application de radium ou de rayons X, comme d'en retirer un plus large bienfait. Elle peut l'être après, afin de compléter l'action locale par une action biologique générale qui prévient les complications et les récidives. »

CONCLUSIONS

I. — Les venins sont des poisons sécrétés par certaines espèces animales. Ils leur servent soit pour l'attaque, soit pour la défense. La défense peut être mécanique, passive ou organique. Les venins sont capables enfin de créer l'immunité.

II. — Les venins sont utilisés par l'homme, soit comme armes, soit comme remèdes.

Les venins de serpents, de lézards, de batraciens entraient dans la composition de la thériaque.

Avec la science expérimentale et l'étude des propriétés physiologiques des venins, ceux-ci sont entrés dans la thérapeutique moderne et leur emploi à petites doses en fait des remèdes intéressants.

III. — Le venin d'abeille est expérimenté, le plus souvent avec succès, dans le traitement des rhumatismes chroniques et, d'une manière générale, des algies (lumbago, sciatique, zona). Le venin, appliqué sur les points douloureux, agit comme un révulsif.

IV. — On avait espéré pendant un temps trou-

ver dans le venin de cobra le remède du cancer. Ces espoirs ont été jusqu'à présent déçus.

Toutefois il est établi que le venin de cobra, en raison de son action sur les centres nerveux et sur les terminaisons nerveuses, est un antialgique qui se montre efficace dans les douleurs cancéreuses et dans les algies.

V. — Le venin de crapaud est le plus riche des venins en substance médicamenteuse (analogues à la digitaline, à l'ouabaïne, à la pilocarpine). En outre il contient de l'adrénaline qui lui confère un pouvoir tonique, vasoconstricteur, hypertenseur et sympathique. Ces différentes propriétés font du venin de crapaud un puissant stimulant biologique général, mais ce n'est pas un spécifique du cancer.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président,*
LOEPEK

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

BERNARD (Claude). — Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 1857.

CALMETTE (A.). — Etude expérimentale du venin de *Naja tripudians* ou Cobra Capel et exposé de la méthode de ventralisation de ce venin dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

CORNILLEAU (Dr Robert). — La Bufothérapie. Une médication nouvelle par le venin de crapaud. Paris, Marcel Vigné, 1938.

— Le venin de crapaud, complexe biologique et synergie médicamenteuse. *Concours Médical*, 15 Janvier 1939.

— L'action biologique générale du venin de crapaud. *Presse Médicale*, 4 Mars 1939.

DUMATRAS et TAGUET. — Le venin de Cobra. Etude biologique et clinique. *Revue Médicale de Nancy*, janvier 1936.

DIEULAFÉ (Léon). — Les animaux venimeux et l'emploi thérapeutique de leurs venins. *Gazette Médicale de France*, 1^{er} Avril 1934.

FABRE (Dr P.). — Le venin des Hyménoptères. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 23 Mai 1905.

GIDON (F.). — Venins multiples et toxicité humorale chez les batraciens indigènes. *Thèse de Paris*, 1897.

GOSSET, MONAELESSER et TAGUET. — Traitement des algies et des tumeurs par le venin de Cobra. *Bulletin de l'Académie de Médecine*. Séance du 14 mars 1933.

LUTEMBACHER (R.). — Action sur le cœur du venin de crapaud. *Presse Médicale*, 5 Octobre 1938.

PHISALIX (C.). — Recherches sur le venin d'abeilles. *C. R. Société de Biologie*, 1904, CXXXIX, p. 326.

PHISALIX (Dr Marie). — Animaux venimeux et venins. Préface de A. Laveran. Paris, Masson, 1932.

— L'immunité naturelle des espèces venimeuses et ses mécaniques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3 Mai 1938.

PLATEAU. — Venin d'abeilles. In *Dictionnaire de Physiologie de Charles Richet*.

